

(28)

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-025235
(43)Date of publication of application : 28.01.1997

(51) Int. Cl. A61K 31/665
// C07F 9/10
C07F 9/6574

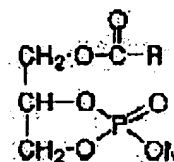
(21)Application number : 07-177170 (71)Applicant : SAGAMI CHEM RES CENTER
(22)Date of filing : 13.07.1995 (72)Inventor : KOBAYASHI SUSUMU
MATSUMOTO MIYOKO
ONIMURA KENJIRO
AKETO HITOSHI
ARAGAI KIYOKO
MUKAI MICHIKO

(54) SUPPRESSANT FOR CANCER METASTASIS CONTAINING 1-O-ACYLGLYCEROL 2,3-PHOSPHATE
DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new suppressant for cancer metastasis, containing a glycerophospholipid as an active ingredient and having a property of suppressing infiltrations by cancer cells.

SOLUTION: This suppressant for cancer metastasis contains a 1-O- acylglycerol 2,3-phosphate derivative of the formula (R is a 2-30C alkyl, alkenyl or alkynyl; any of which may contain a cycloalkane ring ; M is H or a counter cation) as an active ingredient. The derivative can suitably be blended with other usually used ingredients and prepared as a powder, a granule, a capsule, a tablet, a syrup, a suspension, an injectable solution, etc. The daily dose is 1-50mg administered in several divided portions. 1-O- [(Z)-9-Hexadecenoyl (-2,3-O- isopropylidene-sn-glycerol is exemplified as the compound of the formula.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]
[Date of sending the examiner's decision of rejection]
[Kind of final disposal of application]

(28)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-25235

(43) 公開日 平成9年(1997)1月28日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/665	ADU		A 6 1 K 31/665	ADU
// C 0 7 F 9/10		9450-4H	C 0 7 F 9/10	B
	9/6574	9450-4H	9/6574	Z

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願平7-177170

(22) 出願日 平成7年(1995)7月13日

(71) 出願人 000173762

財団法人相模中央化学研究所

神奈川県相模原市西大沼4丁目4番1号

(72) 発明者 小林 進

東京都目黒区平町2-1-7

(72) 発明者 松本 美代子

東京都町田市金森1-12-2

(72) 発明者 鬼村 謙二郎

神奈川県相模原市南台1-9-1

(72) 発明者 明渡 均

大阪府河内長野市錦町26-27

(72) 発明者 新貝 清子

大阪府枚方市三栗2-12-22

最終頁に続く

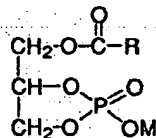
(54) 【発明の名称】 1-O-アシルグリセロール-2, 3-ホスフェート誘導体を有効成分とするがん転移抑制剤

(57) 【要約】

【課題】 新規ながん転移抑制剤を提供する。

【解決手段】 下記一般式

【化1】



(式中、Rは炭素数2〜30の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基を表わし、そのアルキル基、アルケニル基もしくはアルキニル基はシクロアルカン環を含んでいてもよく、Mは水素原子または対カチオン基を表わす)で示される1-O-アシルグリセロール-2,3-ホスフェート誘導体を有効成分とするがん転移抑制剤。

【効果】 上記がん転移抑制剤は優れたがん細胞の浸潤抑制活性を有しており、制がん剤としての有用性が期待される。

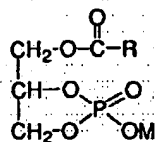
(2)

特開平9-25235

【特許請求の範囲】

【請求項1】下記一般式

【化1】



(式中、Rは炭素数2～30の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基を表わし、そのアルキル基、アルケニル基もしくはアルキニル基はシクロアルカン環を含んでいてもよく、Mは水素原子または対カチオン基を表わす)で示される1-O-アシलगリセロール-2,3-ホスフェート誘導体を有効成分とするがん転移抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、制がん剤としての用途が期待されるグリセロリン脂質を有効成分とするがん転移抑制剤に関する。

【0002】

【従来の技術】成人病による死亡者のうち、がんが原因で死亡する者の割合は年々増加する傾向にある。がんの治療法および転移のメカニズムに関する研究は近年急激な進歩をとげているが、画期的な治療法は今だ発見されておらず、化学療法剤を用いた治療でも十分な効果は得られていない。がんによる死亡の殆どは転移が原因であり、転移を抑制することががん死亡者を減少させる良策であると考えられる。従来、オボスタチン、マトリスタチン、アプロチニン等ががん転移抑制剤として知られているが、その効果は未だ不十分なものであった。

【0003】一方、新規リゾホスファチジン酸である1-O-[(9'S,10'R)-9',10'-メタノヘキサデカノイル]-sn-グリセロール-2,3-ホスフェート (PHYLPA)はDNAポリメラーゼαの阻害活性を有することが知られている [K. Murakami-Murofushi et al., J. Biol. Chem., 267, 21512-21517 (1992).]。また、1-O-アルカノイルグリセロール-2,3-ホスフェート、1-O-アルケノイルグリセロール-2,3-ホスフェートあるいは1-O-アルキノイルグリセロール-2,3-ホスフェートは細胞増殖抑制作用を有することが知られている [室伏ら、バイオインダストリー、11, 484-496 (1994).]。また、EP-A-317,968には、静電液体系像剤としての、1-O-オレイルグリセロール-2,3-ホスフェートが記載されている。しかしながら、これらの化合物ががん転移抑制作用を有することはこれまでに報告されていない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】がんの転移はがん細胞の原発巣からの離脱に始まり、細胞外マトリックスへの破壊、血管内への侵入、遠隔臓器での接着、血管内皮細

胞層を越えての浸潤、増殖という多段階の過程をとる。これらの過程には種々の因子が関与しており、それらの阻害物質が新しいがん転移抑制剤として注目されている。中でも、浸潤は転移という現象の最も特徴的なステップであり、がん細胞の浸潤を抑制する物質の中から優れた制がん剤が開発される可能性は極めて高いと考えられる。本発明は、がん細胞の浸潤を抑制しうる新規ながん転移抑制剤を提供することを目的とする。

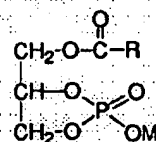
【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、がん細胞の浸潤を抑制する物質について鋭意検討した結果、特定の1-O-アシलगリセロール誘導体のがん細胞の浸潤を強力に抑制することを見だし、本発明を完成させるに至った。

【0006】すなわち本発明は、下記の一般式

【0007】

【化2】



【0008】(式中、Rは炭素数2～30の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基を表わし、そのアルキル基、アルケニル基もしくはアルキニル基はシクロアルカン環を含んでいてもよく、Mは水素原子または対カチオン基を表わす)で示される1-O-アシलगリセロール-2,3-ホスフェート誘導体を有効成分とするがん転移抑制剤に関する。

【0009】

【発明の実施の形態】上記式中の置換基Rは、炭素数2～30の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基であり、これらはシクロアルカン環を含んでいてもよい。これらの置換基Rの具体例として、ブチル基、ヘキシル基、オクチル基、ウンデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基などのアルキル基、4-ペンテニル基、6-ヘプテニル基、8-デセニル基、8-ウンデセニル基、8-ドデセニル基、8-ペンタデセニル基、8-ヘプタデセニル基、ヘプタデカ-8,11-ジエニル基、ヘプタデカ-8,11,14-トリエニル基、ノナデカ-4,7,10,13-テトラエニル基、ノナデカ-4,7,10,13,16-ペンタエニル基、ヘニコサ-3,6,9,12,15,18-ヘキサエニル基などのアルケニル基、あるいは、8-デシニル基、8-ペンタデシニル基、8-ヘプタデシニル基などのアルキニル基を挙げることができる。シクロアルカン環としては、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロオクタン環などを例示することができる。

【0010】また、上記式中のMが対カチオン基である場合、その例示としてナトリウムイオン、カリウムイオン

(3)

特開平9-25235

ン、リチウムイオン、アンモニウムイオンなどを挙げる
ことができる。

【0011】本発明に係わる1-0-アシルグリセロール-
2,3-ホスフェートは文献記載の方法 (S. Kobayashi et
al., Tetrahedron Letters, 34, 4047 (1993).) に準じ
て合成することができる。

【0012】本発明の1-0-アシルグリセロール-2,3-ホ
スフェートは、経口または非経口的に投与することがで
きる。その投与剤形としては、例えば、散剤、顆粒剤、
カプセル剤錠剤、丸剤、シロップ剤、懸濁剤、注射剤な
どを例示することができる。これらは、患者の症状、年
齢、および治療の目的に応じて常用の賦形剤（例えばデ
ンブン、乳糖、結晶セルロース、メタケイ酸アルミン酸
マグネシウム、無水ケイ酸、マンニトール等）、結合剤
（例えばヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピ
ロリドン等）、滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウ
ム、タルク等）、崩壊剤（例えばカルボキシメチルセル
ロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等）コー
ティング剤（例えばヒドロキシエチルセルロース）矯味
剤、溶解剤ないし溶解補助剤（例えば注射用蒸留水、生
理食塩水プロピレングリコール等）、懸濁剤（例えばポリ
ソルベート80等の界面活性剤）pH調整剤（例えば有機
酸またはその金属塩等）、水性ないし油性の溶解補助剤
（例えばアルコール、脂肪酸エステル類等）、粘着剤
（例えばカルボキシビニルポリマー、多糖類等）、乳化
剤（例えば界面活性剤等）、安定化剤等を用い、通常の
製造法（例えば第12改正日本薬局方に規定する方法）を
用いて製造することができる。さらに、公知の技術によ
り持続性製剤とすることも可能である。投与量は、患者
の状態、年齢、体重、治療の目的等により異なるが、一
般に1 mg~50 mgであり、一日一回ないしは数回に分け
て投与する。

【0013】以下、本発明を製造例、実施例及び試験例
によりさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定
されるものでないことは言うまでもない。

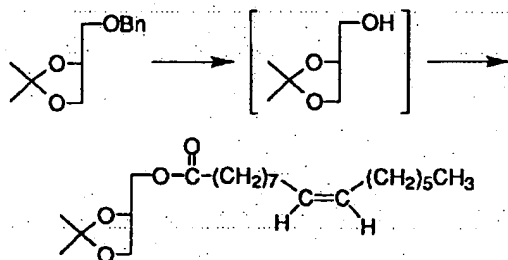
【0014】

【実施例】

製造例1

【0015】

【化3】



【0016】アルゴン雰囲気下、-78℃下に液体アンモ
ニア (10 mL) に金属リチウム (393mg, 56.6 mmol) を

加え、均一な青色溶液になるまで攪拌した。この溶液
に、1-0-ベンジル-2,3-0-イソプロピリデン-sn-グリセ
ロール (1.05 g, 4.72 mmol) のテトラヒドロフラン溶
液 (3 mL) を加え、1時間還流した。塩化アンモニウム
(3.03 g, 56.6 mmol) を少しずつ加えた後、アンモニ
アを蒸発させた。反応溶液に食塩水を加え、生成物をエ
ーテルで抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗浄し、
無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮して粗2,3-
0-イソプロピリデン-sn-グリセロールを得た。このよう
にして得た粗2,3-0-イソプロピリデン-sn-グリセロー
ル、(Z)-9-ヘキサデセン酸 (1.00 g, 3.94 mmol)、ジ
メチルアミノピリジン (96.1 mg, 0.79 mmol) の塩化メ
チレン溶液 (6 mL) にアルゴン雰囲気下、0℃にてジシ
クロヘキシルカルボジイミド (852 mg, 4.13 mmol) の
塩化メチレン溶液 (2 mL) を加え、さらに室温下10時間
攪拌した。不溶物を濾去し、不溶物を塩化メチレンで洗
浄した。塩化メチレン層を併せて、2%塩酸、飽和炭酸
水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水
硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチ
ル=95/5）で精製して1-0-[(Z)-9-ヘキサデセノイル]-
2,3-0-イソプロピリデン-sn-グリセロール (876 mg, 2.
38 mmol, 61%) を無色油状物質として得た。

【0017】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (3H,
t, J = 6.8 Hz), 1.24-1.36 (16H, m), 1.37 (3H, s),
1.44 (3H, s), 1.58-1.68 (2H, m), 1.50-2.06 (4H,
m), 2.34 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.74 (1H, dd, J = 6.
2, 8.5 Hz), 4.08 (1H, dd, J = 6.5, 8.5 Hz), 4.09 (1
H, dd, J = 6.0, 11.5 Hz), 4.17 (1H, dd, J = 4.7, 1
1.5 Hz), 4.31 (1H, dddd, J = 4.7, 6.0, 6.2, 6.5 H
z), 5.30-5.40 (2H, m).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 14.0, 22.6, 24.8, 25.4, 26.6,
27.1, 27.2, 28.9, 29.0(2), 29.1, 29.6, 29.7, 31.7,
34.1, 64.5, 66.3, 73.6, 109.8, 129.7, 130.0, 173.
6.

IR (neat): 2920, 2850, 1740, 1450, 1370, 1210, 116
0, 1080, 1050 cm⁻¹.

EI-MS: m/z = 368 (M⁺), 353 (M⁺-Me), 310.

HRMS: m/z = 368.2918 (368.2924 calcd for C₂₂H₄₀O₄,
M⁺).

[α]_D²⁰ +0.79 (c 1.01, CHCl₃).

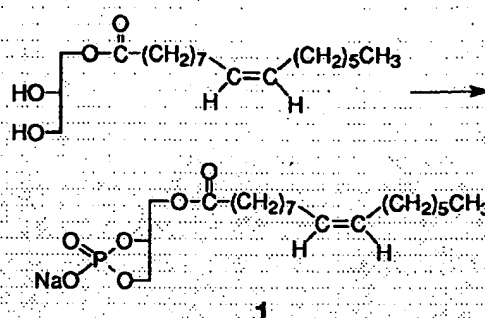
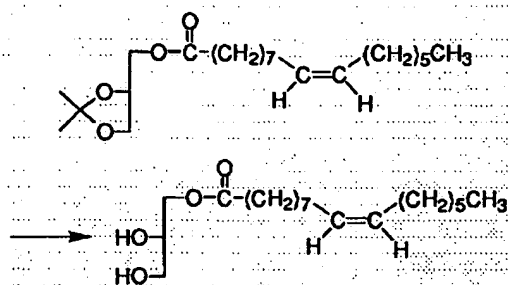
【0018】製造例2

【0019】

【化4】

(4)

特開平9-25235



【0020】製造例1で得られた1-O-[(Z)-9-ヘキサデセノイル]-2,3-O-イソプロピリデン-sn-グリセロール (866 mg, 2.35 mmol) のイソプロピルアルコール (10 mL) - 水 (2 mL) の混合溶液にピリジニウムp-トルエンスルホナート (118 mg, 0.47 mmol) を加え、2.5時間80℃に加熱した。減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=7/3) で精製し、1-O-[(Z)-9-ヘキサデセノイル]-sn-グリセロール (662 mg, 2.02 mmol, 収率86%) を無色油状物質として得た。

【0021】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.22-1.38 (16H, m), 1.58-1.68 (2H, m), 1.97-2.07 (4H, m), 2.35 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.47 (1H, br), 2.86 (1H, br), 3.56-3.64 (1H, brd), 3.66-3.74 (1H, brdd), 3.89-3.97 (1H, br), 4.15 (1H, dd, J = 6.0, 11.6 Hz), 4.20 (1H, dd, J = 4.8, 11.6 Hz), 5.29-5.39 (2H, m).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃/D₂O): δ = 0.89 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.22-1.38 (16H, m), 1.58-1.68 (2H, m), 1.97-2.07 (4H, m), 2.35 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 5.9, 11.6 Hz), 3.68 (1H, dd, J = 3.8, 11.6 Hz), 3.92 (1H, dddd, J = 3.8, 4.8, 5.9, 6.0 Hz), 4.15 (1H, dd, J = 6.0, 11.6 Hz), 4.20 (1H, dd, J = 4.8, 11.6 Hz), 5.29-5.39 (2H, m).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 14.1, 22.6, 24.9, 27.1, 27.2, 29.0, 29.06(2), 29.11, 29.6, 29.7, 31.7, 34.1, 63.3, 65.1, 70.2, 129.7, 130.0, 174.3.

IR (neat): 3400, 2920, 2850, 1730, 1460, 1180, 1120, 1050 cm⁻¹.

EI-MS: m/z = 328 (M⁺), 310 (M⁺-H₂O), 297 (M⁺-CH₂O H).

CI-MS: m/z = 329 (M+H⁺), 311 (M⁺-OH).

HRMS: m/z = 328.2617 (328.2612 calcd for C₁₉H₃₆O₄, M⁺).

[α]_D²⁰ -0.53 (c 1.12, CHCl₃).

【0022】製造例3

【0023】

【化5】

【0024】アルゴン雰囲気下、トリアゾール (118 mg, 1.71 mmol) をテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解させ、0℃下オキシ塩化リン (53.2 μL, 0.57 mmol)、トリエチルアミン (0.37 mL, 2.67 mmol) を加え、さらに5分間攪拌し、ホスホリトリストリアゾリドを調製した。上記の反応溶液に0℃下、製造例2で得られた1-O-[(Z)-9-ヘキサデセノイル]-sn-グリセロール (156 mg, 0.476 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (3 mL) を加え15分間攪拌した。反応溶液にエーテルを加え、水冷した2%塩酸 (50 mL) に注ぎエーテルで抽出した。0.05N水酸化ナトリウム水を水層がpH 7になるまで加えた。水層を凍結乾燥することにより1-O-[(Z)-9-ヘキサデセノイル]-sn-グリセロール2,3-ホスフェートのナトリウム塩 (1, 196mg, 0.476 mmol, 収率定量的) を白色粉末として得た。

【0025】¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 0.90 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.26-1.40 (16H, m), 1.57-1.67 (2H, m), 2.00-2.08 (8H, m), 2.36 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.94 (1H, ddd, J = 7.0, 9.1, 9.1 Hz), 4.18 (1H, d, J = 6.0, 11.8 Hz), 4.23 (1H, dd, J = 5.2, 11.8 Hz), 4.24 (1H, ddd, J = 6.3, 9.1, 12.7 Hz), 4.52-4.60 (1H, m), 5.30-5.40 (2H, m).

¹³C-NMR (CDCl₃/CD₃OD=3/1): δ = 13.5, 22.2, 24.4, 26.7, 26.8, 28.6, 28.7(2), 28.8, 29.29, 29.32, 31.4, 33.6, 63.8 (d, J_{C-P} = 6.2 Hz), 65.5, 72.9 (d, J_{C-P} = 2.5 Hz), 129.3, 129.6, 173.7.

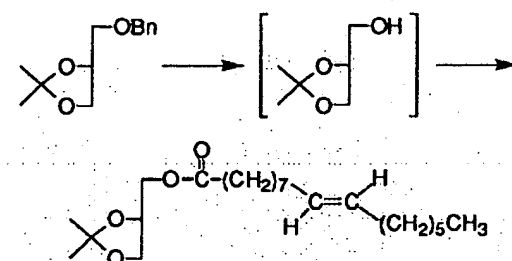
IR (KBr): 2920, 2850, 1730, 1460, 1250, 1140, 1090 cm⁻¹.

SI-MS: m/z = 435 (M+Na⁺), 413 (M+H⁺).

【0026】製造例4

【0027】

【化6】



(5)

特開平9-25235

【0028】製造例1と同様な方法で、液体アンモニア (10 mL)、金属リチウム (311 mg, 44.8 mmol)、1-0-ベンジル-2,3-0-イソプロピリデン-sn-グリセロール (828 mg, 3.73 mmol) から2,3-0-イソプロピリデン-sn-グリセロールを調製した。このようにして得た粗2,3-0-イソプロピリデン-sn-グリセロールを製造例1と同様な方法で(E)-9-ヘキサデセン酸 (527 mg, 2.07 mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (470 mg, 2.28 mmol)、ジメチルアミノピリジン (50.6 mg, 0.42 mmol) を反応させ1-0-[(E)-9-ヘキサデセノイル]-2,3-0-イソプロピリデン-sn-グリセロール (707 mg, 1.92 mmol, 93%) を無色油状物質として得た。

【0029】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.24-1.36 (16H, m), 1.37 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.58-1.68 (2H, m), 1.92-2.02 (4H, m), 2.34 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.74 (1H, dd, J = 6.2, 8.5 Hz), 4.08 (1H, dd, J = 6.5, 8.5 Hz), 4.09 (1H, dd, J = 6.0, 11.5 Hz), 4.17 (1H, dd, J = 4.5, 11.5 Hz), 4.31 (1H, dddd, J = 4.5, 6.0, 6.2, 6.5 Hz), 5.32-5.44 (2H, m).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 14.1, 22.6, 24.9, 25.4, 26.7, 28.8, 28.9, 29.05, 29.27, 29.5, 29.6, 31.7, 32.5, 32.6, 34.0, 64.5, 66.3, 73.7, 109.8, 130.2, 130.5, 173.6.

IR (neat): 2920, 2850, 1740, 1450, 1370, 1250, 1210, 1160, 1080, 1050 cm⁻¹.

EI-MS: m/z = 368 (M⁺), 353 (M⁺-Me), 310.

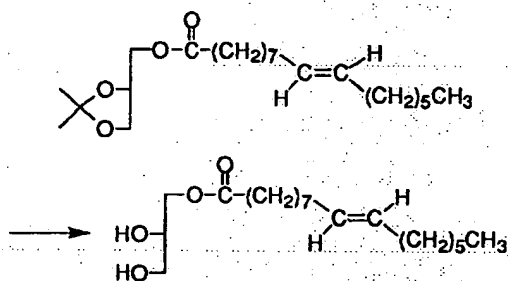
HRMS: m/z = 368.2948 (368.2925 calcd for C₂₂H₄₀O₄, M⁺).

[α]_D²⁰ +2.3 (c 1.04, CHCl₃).

【0030】製造例5

【0031】

【化7】



【0032】製造例4で得られた1-0-[(E)-9-ヘキサデセノイル]-2,3-0-イソプロピリデン-sn-グリセロール (696 mg, 1.89 mmol) とピリジニウム-p-トルエンスルホナート (95.1 mg, 0.38 mmol) を製造例2と同様な方法で反応させ1-0-[(E)-9-ヘキサデセノイル]-sn-グリセロール (557 mg, 1.70 mmol, 収率90%) を無色油状物質として得た。

【0033】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (3H,

t, J = 6.9 Hz), 1.22-1.39 (16H, m), 1.58-1.68 (2H, m), 1.91-2.02 (4H, m), 2.35 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.54 (1H, brdd, J = 6.0, 6.3 Hz) D₂O exchangeable, 2.91 (1H, brd, J = 5.0 Hz) D₂O exchangeable, 3.60 (1H, ddd, J = 6.0, 6.0, 11.6 Hz), 3.70 (1H, ddd, J = 3.8, 6.3, 11.6 Hz), 3.93 (1H, dddd, J = 3.8, 4.9, 5.0, 6.0, 6.0 Hz), 4.14 (1H, dd, J = 6.0, 11.6 Hz), 4.19 (1H, dd, J = 4.9, 11.6 Hz), 5.32-5.44 (2H, m).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 14.1, 22.6, 24.9, 28.8, 28.9, 29.1 (2), 29.5, 29.6, 31.7, 32.5, 32.6, 34.1, 63.3, 65.1, 70.2, 130.2, 130.5, 174.3.

IR (neat): 3350, 2920, 2850, 1730, 1460, 1390, 1250, 1210, 1180, 1060 cm⁻¹.

EI-MS: m/z = 328 (M⁺), 310 (M⁺-H₂O), 297 (M⁺-CH₂O H).

CI-MS: m/z = 329 (M+H⁺), 311 (M⁺-OH).

HRMS: m/z = 328.2636 (328.2612 calcd for C₁₉H₃₆O₄, M⁺).

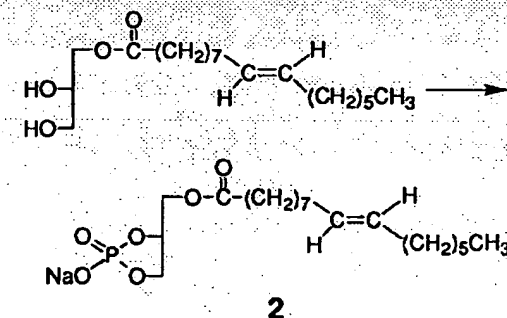
Anal. Calcd for C₁₉H₃₆O₄: C, 69.47; H, 11.05. Found: C, 69.34; H, 11.19.

[α]_D²⁰ -0.56 (c 1.06, CHCl₃).

【0034】製造例6

【0035】

【化8】



2

【0036】製造例3と同様な方法でテトラヒドロフラン (3 mL) 中、トリアゾール (116mg, 1.68 mmol)、オキシ塩化リン (52.0 μL, 0.56 mmol)、トリエチルアミン (0.36 mL, 2.61 mmol) からホスホリルトリアゾリドを調製した。このようにして調製したホスホリルトリアゾリドと製造例5で製造した1-0-[(E)-9-ヘキサデセノイル]-sn-グリセロール (153 mg, 0.46 mmol) を製造例3と同様な方法で反応させ1-0-[(E)-9-ヘキサデセノイル]-sn-グリセロール2,3-ホスフェートのナトリウム塩 (2, 192 mg, 0.466 mmol, 収率定量的) を白色粉末として得た。

【0037】¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 0.90 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.25-1.40 (16H, m), 1.56-1.66 (2H, m), 1.93-2.03 (4H, m), 2.36 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.94 (1H, ddd, J = 7.0, 9.1, 9.1 Hz), 4.18 (1H, d

(6)

特開平9-25235

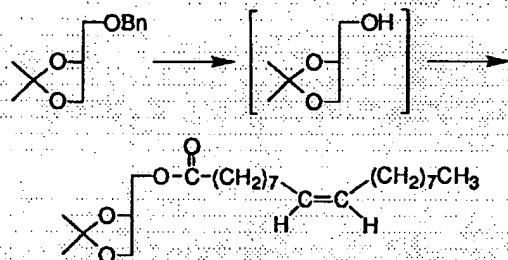
d, $J = 6.1, 11.8$ Hz), 4.23 (1H, dd, $J = 5.2, 11.8$ Hz), 4.24 (1H, ddd, $J = 6.3, 9.1, 12.7$ Hz), 4.51-4.60 (1H, m), 5.33-5.43 (2H, m).
 $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}=3/1$): $\delta = 13.5, 22.2, 24.4, 28.4, 28.5, 28.67, 28.69, 29.1, 29.2, 31.3, 32.10, 32.15, 33.5, 63.8$ ($J_{\text{C-P}} = 6.2$ Hz), 65.5, 72.9 ($J_{\text{C-P}} = 2.4$ Hz), 129.8, 130.1, 173.7.
 IR (KBr): 2920, 2850, 1740, 1460, 1250, 1180, 1140 cm^{-1} .

SI-MS: $m/z = 435$ ($\text{M}+\text{Na}^+$), 413 ($\text{M}+\text{H}^+$).

【0038】製造例7

【0039】

【化9】



【0040】製造例1と同様な方法で、液体アンモニア (15 mL)、金属リチウム (484 mg, 69.7 mmol)、1-0-ベンジル-2,3-0-イソプロピリデン-sn-グリセロール (46 mg, 2.91 mmol) から2,3-0-イソプロピリデン-sn-グリセロールを調製した。このようにして得た粗2,3-0-イソプロピリデン-sn-グリセロールを製造例1と同様な方法で(Z)-9-オクタデセン酸 (1.07 g, 3.78 mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (719 mg, 3.49 mmol)、ジメチルアミノピリジン (70.9 mg, 0.58 mmol) を反応させ1-0-[(Z)-9-オクタデセノイル]-2,3-0-イソプロピリデン-sn-グリセロール (594 mg, 1.50 mmol, 52%) を無色油状物質として得た。

【0041】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.23-1.36 (21H, m), 1.37 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.58-1.68 (2H, m), 1.97-2.40 (4H, m), 2.34 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.74 (1H, dd, $J = 6.2, 8.5$ Hz), 4.08 (1H, dd, $J = 6.5, 8.5$ Hz), 4.09 (1H, dd, $J = 6.0, 11.5$ Hz), 4.17 (1H, dd, $J = 4.7, 11.5$ Hz), 4.32 (1H, dddd, $J = 4.7, 6.0, 6.2, 6.5$ Hz), 5.29-5.40 (2H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 14.1, 22.6, 24.9, 25.3, 26.7, 27.1, 27.2, 29.1(3), 29.3(2), 29.5, 29.7(2), 31.9, 34.1, 64.5, 66.3, 73.7, 109.8, 129.7, 130.0, 173.6$.

IR (neat): 2920, 2850, 1740, 1460, 1370, 1250, 121

0, 1160, 1090, 1060 cm^{-1} .

EI-MS: $m/z = 381$ (M^+-Me), 338.

CI-MS: $m/z = 381$ (M^+-Me), 339.

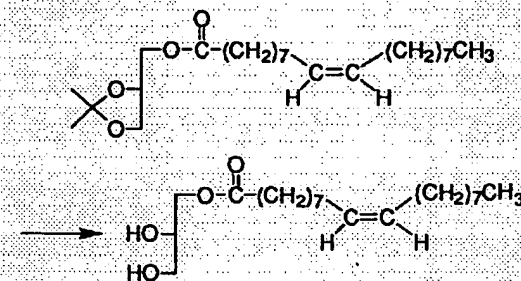
HRMS: $m/z = 381.3014$ (381.3003 calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{O}_4$, M^+-Me).

$[\alpha]_D^{20} +1.55$ (c 1.03, CHCl_3).

【0042】製造例8

【0043】

【化10】



【0044】製造例8で得られた1-0-[(Z)-9-オクタデセノイル]-2,3-0-イソプロピリデン-sn-グリセロール (479 mg, 1.21 mmol) とピリジニウム-p-トルエンスルホナート (60.8 mg, 0.24 mmol) を製造例2と同様な方法で反応させ1-0-[(Z)-9-オクタデセノイル]-sn-グリセロール (387 mg, 1.09 mmol, 収率90%) を無色油状物質として得た。

【0045】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.22-1.38 (20H, m), 1.59-1.60 (2H, m), 1.96-2.06 (4H, m), 2.35 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.47 (1H, d, $J = 4.9$ Hz) D_2O exchangeable, 3.60 (1H, ddd, $J = 5.7, 5.7, 11.6$ Hz), 3.70 (1H, ddd, $J = 4.1, 6.3, 11.6$ Hz), 3.94 (1H, dddd, $J = 4.1, 4.8, 4.9, 5.7, 6.1$ Hz), 4.15 (1H, dd, $J = 6.1, 11.7$ Hz), 4.22 (1H, dd, $J = 4.8, 11.7$ Hz), 5.30-5.40 (2H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 14.1, 22.7, 24.9, 27.2(2), 29.1(2), 29.2, 29.3(2), 29.5, 29.7, 29.8, 31.9, 34.2, 63.4, 65.2, 70.3, 129.7, 130.1, 174.4$.

IR (neat): 3400, 2920, 2850, 1740, 1460, 1380, 1180, 1120, 1050 cm^{-1} .

EI-MS: $m/z = 356$ (M^+), 338 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$), 325 ($\text{M}^+-\text{CH}_2\text{OH}$).

CI-MS: $m/z = 357$ ($\text{M}+\text{H}^+$), 339 (M^+-HO).

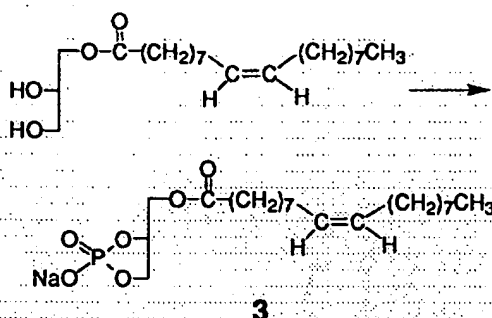
【0046】製造例9

【0047】

【化11】

(7)

特開平9-25235



【0048】製造例3と同様な方法でテトラヒドロフラン(2 mL)中、トリアゾール(65.8 mg, 0.953 mmol)、オキシ塩化リン(46.2 μ L, 0.50 mmol)、トリエチルアミン(0.32 mL, 2.31 mmol)からホスホリルトリストリアゾリドを調製した。このようにして調製したホスホリルトリストリアゾリドと製造例8で製造した1-O-[(Z)-9-オクタデセノイル]-sn-グリセロール(103 mg, 1.49 mmol)を製造例3と同様な方法で反応させ1-O-[(Z)-9-オクタデセノイル]-sn-グリセロール2,3-ホスフェートのナトリウム塩(3, 162 mg, 0.368 mmol, 収率8.9%)を白色粉末として得た。

【0049】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ = 0.91 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.27-1.38 (20H, m), 1.56-1.67 (2H, m), 1.99-2.09 (4H, m), 2.37 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.94 (1H, ddd, J = 7.0, 9.1, 9.1 Hz), 4.19 (1H, dd, J = 6.0, 11.8 Hz), 4.23 (1H, dd, J = 5.0, 11.8 Hz), 4.24 (1H, dd, J = 6.3, 9.1, 12.7 Hz), 4.52-4.60 (1H, m), 5.30-5.40 (2H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}=3/1$): δ = 13.7, 22.3, 24.5, 26.8, 26.9, 28.8 (2), 28.9, 29.0 (2), 29.2, 29.4 (2), 31.6, 33.6, 63.9 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 6.3 Hz), 65.6, 73.0 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.2 Hz), 129.4, 129.7, 173.7.

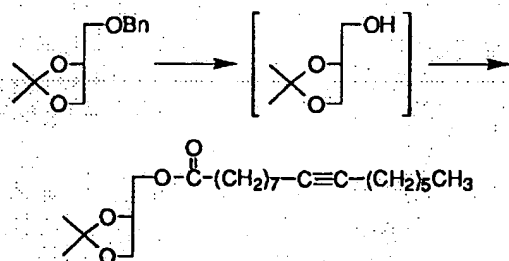
IR (KBr): 2920, 2850, 1730, 1630, 1460, 1240, 1180, 1140, 1090 cm^{-1} .

SI-MS: m/z = 463 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 441 ($\text{M}+\text{H}^+$).

【0050】製造例10

【0051】

【化12】



【0052】製造例1と同様な方法で、液体アンモニア(10 mL)、金属リチウム(396 mg, 57.1 mmol)、1-O-ベンジル-2,3-O-イソプロピリデン-sn-グリセロール(1.06g, 4.76 mmol)から2,3-O-イソプロピリデン-sn-

グリセロールを調製した。このようにして得た粗2,3-O-イソプロピリデン-sn-グリセロールを製造例1と同様な方法で9-ヘキサデシン酸(1.00 g, 3.97 mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(858 mg, 4.17 mmol)、ジメチルアミノピリジン(96.8 mg, 0.79 mmol)を反応させ1-O-(9-ヘキサデシノイル)-2,3-O-イソプロピリデン-sn-グリセロール(759 mg, 2.07 mmol, 52%)を無色油状物質として得た。

【0053】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0.89 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.20-1.42 (12H, m), 1.37 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.43-1.52 (4H, m), 1.63 (2H, quintet, J = 7.6 Hz), 2.11-2.17 (4H, m), 2.34 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.74 (1H, dd, J = 6.2, 8.5 Hz), 4.08 (1H, dd, J = 6.5, 8.5 Hz), 4.09 (1H, dd, J = 6.1, 11.5 Hz), 4.17 (1H, dd, J = 4.7, 11.5 Hz), 4.32 (1H, dd, J = 4.7, 6.1, 6.2, 6.5 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 14.0, 18.67, 18.71, 22.5, 24.8, 25.4, 26.6, 28.5, 28.6, 28.7, 28.97, 29.02, 29.1, 31.3, 34.0, 64.5, 66.3, 73.6, 80.0, 80.3, 109.7, 173.5.

IR (neat): 2920, 2850, 1740, 1460, 1370, 1210, 1160, 1080, 1050 cm^{-1} .

EI-MS: m/z = 366 (M^+), 351 (M^+-Me).

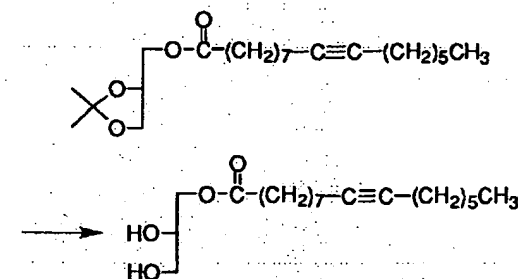
HRMS: m/z = 366.2769 (376.2768 calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_4$, M^+).

$[\alpha]_D^{20}$ +0.20 (c 0.96, CHCl_3).

【0054】製造例11

【0055】

【化13】



【0056】製造例10で得られた1-O-(9-ヘキサデシノイル)-2,3-O-イソプロピリデン-sn-グリセロール(74

(8)

特開平9-25235

9 mg, 2.05 mmol) とピリジニウム *p*-トルエンスルホナート (103 mg, 0.41 mmol) を製造例2と同様な方法で反応させ1-*O*-(9-ヘキサデシノイル)-*sn*-グリセロール (599 mg, 1.84 mmol, 収率90%) を無色油状物質として得た。

【0057】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.22-1.42 (12H, m), 1.42-1.52 (4H, m), 1.58-1.68 (2H, m), 2.10-2.18 (4H, m), 2.35 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.56 (1H, br, D₂O exchangeable), 2.93 (1H, br, D₂O exchangeable), 3.60 (1H, dd, J = 5.9, 11.5 Hz), 3.70 (1H, dd, J = 3.9, 11.5 Hz), 3.93 (1H, dddd, J = 3.9, 4.9, 5.9, 6.0 Hz), 4.15 (1H, dd, J = 6.0, 11.6 Hz), 4.19 (1H, dd, J = 4.9, 11.6 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 14.0, 18.66, 18.70, 22.5, 24.8, 28.5, 28.6, 28.7, 28.95, 29.00, 29.1, 31.3, 34.1, 63.3, 65.1, 70.2, 80.0, 80.3, 174.3.

IR (neat): 3400, 2920, 2850, 1730, 1460, 1410, 1380, 1330, 1280, 1250, 1210, 1180, 1120, 1090, 1050, 990, 930 cm⁻¹.

EI-MS: *m/z* = 326 (M⁺), 295 (M⁺-CH₂OH).

CI-MS: *m/z* = 327 (M+H⁺), 309 (M⁺-OH).

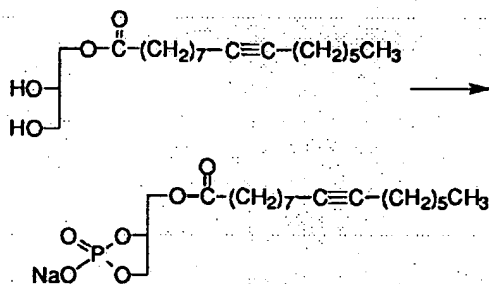
HRMS: *m/z* = 326.2443 (326.2454 calcd for C₁₉H₃₄O₄, M⁺).

[α]_D²⁰ -0.70 (c 1.14, CHCl₃).

【0058】製造例12

【0059】

【化14】



4

【0060】製造例3と同様な方法でテトラヒドロフラン (2 mL) 中、トリアゾール (107mg, 1.56 mmol)、オキシ塩化リン (48.4 μL, 0.52 mmol)、トリエチルアミン (0.34 mL, 2.4 mmol) からホスホリルトリトリアゾリドを調製した。このようにして調製したホスホリルトリトリアゾリドと製造例11で製造した1-*O*-(9-ヘキサデシノイル)-*sn*-グリセロール (141 mg, 0.433 mmol) を製造例3と同様な方法で反応させ1-*O*-(9-ヘキサデシノイル)-*sn*-グリセロール2,3-ホスフェートのナトリウム塩 (4, 171 mg, 0.417 mmol, 収率95%) を白色粉末として得た。

【0061】¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 0.91 (3H,

t, J = 7.0 Hz), 1.24-1.50 (16H, m), 1.58-1.68 (2H, m), 2.09-2.16 (4H, m), 2.37 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.94 (1H, ddd, J = 7.0, 9.1, 9.1 Hz), 4.18 (1H, d, J = 5.7, 11.8 Hz), 4.23 (1H, dd, J = 5.2, 11.8 Hz), 4.25 (1H, ddd, J = 6.3, 9.1, 12.7 Hz), 4.52-4.60 (1H, m).

¹³C-NMR (CDCl₃/CD₃OD=3/1): δ = 13.5, 18.28, 18.32, 22.2, 24.4, 28.1, 28.3, 28.4, 28.67, 28.70, 28.75, 31.0, 33.6, 63.8 (d, J_{C-P} = 6.2 Hz), 65.5, 73.0 (d, J_{C-P} = 6.2 Hz), 79.7, 80.0, 173.6.

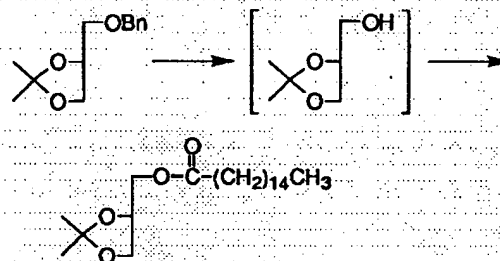
IR (KBr): 2930, 2850, 1730, 1240, 1180, 1140, 1100 cm⁻¹.

SI-MS: *m/z* = 433 (M+Na⁺), 411 (M+H⁺).

【0062】製造例13

【0063】

【化15】



【0064】製造例1と同様な方法で、液体アンモニア (30 mL)、金属リチウム (382 mg, 55.1 mmol)、1-*O*-ベンジル-2,3-*O*-イソプロピリデン-*sn*-グリセロール (1.02g, 4.59 mmol) から2,3-*O*-イソプロピリデン-*sn*-グリセロールを調製した。このようにして得た粗2,3-*O*-イソプロピリデン-*sn*-グリセロールを製造例1と同様な方法でパルミチン酸 (1.29 g, 5.05 mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (993 mg, 4.82 mmol)、ジメチルアミノピリジン (112 mg, 0.92 mmol) を反応させ1-*O*-パルミトイル-2,3-*O*-イソプロピリデン-*sn*-グリセロール (1.17 g, 3.17 mmol, 69%) を無色油状物質として得た。

【0065】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (3H, t), 1.22-1.34 (24H, m), 1.37 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.58-1.68 (2H, m), 2.34 (2H, t), 3.74 (1H, dd, J = 6.2, 8.5 Hz), 4.08 (1H, dd, J = 6.5, 8.5 Hz), 4.09 (1H, dd, J = 5.9, 11.5 Hz), 4.17 (1H, dd, J = 4.7, 11.5 Hz), 4.32 (1H, dddd, J = 4.7, 5.9, 6.2, 6.5 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 14.1, 22.7, 24.9, 25.4, 26.7, 29.1, 29.2, 29.3, 29.4, 29.6 (2), 29.7 (4), 31.9, 34.1, 64.5, 66.3, 73.7, 109.8, 173.6.

IR (KBr): 2920, 2850, 1730, 1470, 1390, 1370, 1240, 1220, 1190, 1170, 1160, 1080, 1050, 1030, 850 cm⁻¹.

EI-MS: *m/z* = 355 (M⁺-CH₃).

(9)

特開平9-25235

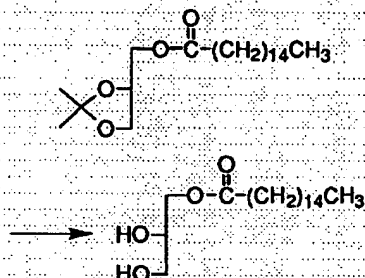
元素分析 ($C_{22}H_{42}O_4$): 計算値: C 71.31, H 11.42 : 実測値: C 71.30, H 11.53.

$[\alpha]_D^{20} +0.55$ (c 1.08, $CHCl_3$).

【0066】製造例14

【0067】

【化16】



【0068】製造例13で得られた1-0-パルミトイル-2,3-0-イソプロピリデン-sn-グリセロール (243 mg, 0.657 mmol) とピリジニウムp-トルエンスルホネート (3.30 mg, 0.13 mmol) を製造例2と同様な方法で反応させ1-0-パルミトイル-sn-グリセロール (212 mg, 0.642 mmol, 収率98%) を無色油状物質として得た。

【0069】 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 0.88 (3H, t), 1.19-1.37 (24H, m), 1.58-1.68 (2H, m), 2.05 (1H, t, J = 6.3 Hz), 2.35 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.50 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.60 (1H, ddd, J = 5.7, 6.3, 11.5 Hz), 3.70 (1H, ddd, J = 4.0, 6.3, 11.5 Hz), 3.94 (1H, dddd, J = 4.0, 4.7, 5.2, 5.7, 6.1 Hz), 4.15 (1H, dd, J = 6.1, 11.7 Hz), 4.21 (1H, dd, J = 4.7, 11.7 Hz).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 14.1, 22.6, 24.9, 29.1, 29.2, 29.3, 29.4, 29.6 (5), 31.7, 34.1, 63.3, 65.1, 70.2, 174.4.

IR (KBr): 3350, 2900, 2850, 1730, 1460, 1390, 1220, 1190, 1180, 1100, 1050 cm^{-1} .

EI-MS: m/z = 299 (M^+ -H).

元素分析 ($C_{19}H_{38}O_4$): 計算値: C 69.05, H 11.59 : 実測値: C 68.87, H 11.71.

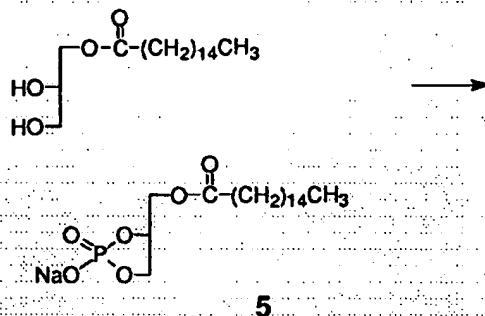
$[\alpha]_D^{20} +0.84$ (c 0.95, $CHCl_3$).

m.p. 67-69°C.

【0070】製造例15

【0071】

【化17】



【0072】製造例3と同様な方法でテトラヒドロフラン (2 mL) 中、トリアゾール (65.8 mg, 0.95 mmol)、オキシ塩化リン (29.6 μ L, 0.32 mmol)、トリエチルアミン (0.21 mL, 1.5 mmol) からホスホリルトリトリアゾリドを調製した。このようにして調製したホスホリルトリトリアゾリドと製造例14で製造した1-0-パルミトイル-sn-グリセロール (87.4 mg, 0.27 mmol) を製造例3と同様な方法で反応させ1-0-パルミトイル-sn-グリセロール2,3-ホスフェートのナトリウム塩 (5, 88.3 mg, 0.213 mmol, 収率81%) を白色粉末として得た。

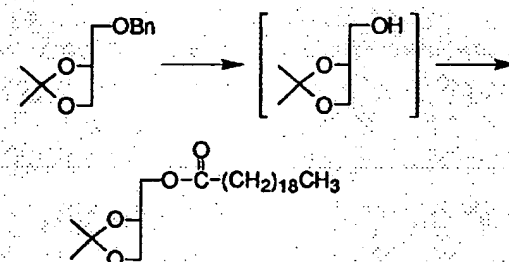
【0073】 1H -NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 0.90 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.27-1.35 (24H, m), 1.56-1.66 (2H, m), 2.36 (2H, t, J = 7.0, 9.1 Hz), 4.16-4.29 (3H, m), 4.52-4.60 (1H, m).

IR (KBr): 2900, 2850, 1730, 1470, 1240, 1140, 800 cm^{-1} .

【0074】製造例16

【0075】

【化18】



【0076】製造例1と同様な方法で、液体アンモニア (15 mL)、金属リチウム (232 mg, 33.4 mmol)、1-0-ベンジル-2,3-0-イソプロピリデン-sn-グリセロール (618 mg, 2.78 mmol) から2,3-0-イソプロピリデン-sn-グリセロールを調製した。このようにして得た粗2,3-0-イソプロピリデン-sn-グリセロールを製造例1と同様な方法でエイコサン酸 (1.04 g, 3.34 mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (630 mg, 3.06 mmol)、ジメチルアミノピリジン (67.8 mg, 0.56 mmol) を反応させ1-0-エイコサノイル-2,3-0-イソプロピリデン-sn-グリセロール (756 mg, 1.77 mmol, 64%) を白色結晶として得た。

(10)

特開平9-25235

【0077】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.20-1.37 (32H, m), 1.37 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.57-1.68 (2H, m), 2.34 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.74 (1H, dd, J = 6.2, 8.5 Hz), 4.08 (1H, dd, J = 6.5, 8.5 Hz), 4.09 (1H, dd, J = 5.9, 11.5 Hz), 4.17 (1H, dd, J = 4.7, 11.5 Hz), 4.32 (1H, dd, J = 4.7, 5.9, 6.2, 6.5 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 13.8, 22.4, 24.6, 25.1, 26.4, 28.8, 28.9, 29.1, 29.2, 29.3, 29.4 (9), 31.6, 33.8, 64.2, 66.1, 73.4, 109.5, 173.4.

IR (KBr): 2910, 2850, 1740, 1470, 1380, 1240, 1210, 1170, 1080, 1050, 840 cm⁻¹.

EI-MS: m/z = 411 (M⁺-CH₃).

元素分析 (C₂₆H₅₀O₄): 計算値; C 73.19, H 11.81 : 実測値; C 72.93, H 11.72.

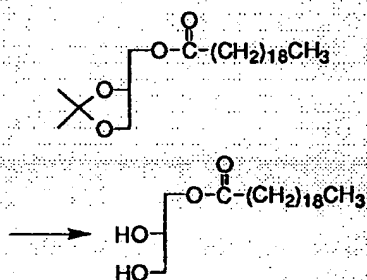
[α]_D²⁰ +1.50 (c 0.93, CHCl₃).

m.p. 48-51°C.

【0078】製造例17

【0079】

【化19】



【0080】製造例16で得られた1-O-エイコサノイル-2,3-O-イソプロピリデン-sn-グリセロール (354 mg, 0.831 mmol) とビリジニウムp-トルエンスルホナート (41.8mg, 0.17 mmol) を製造例2と同様な方法で反応させ1-O-エイコサノイル-sn-グリセロール (321 mg, 0.813 mmol, 収率定量的) を白色結晶として得た。

【0081】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.22-1.35 (32H, m), 1.98-2.08 (1H, br), 2.35 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.46-2.52 (1H, br), 3.56-3.64 (1H, brdd), 3.66-3.75 (1H, brdd), 3.90-3.98 (1H, br), 4.15 (1H, dd, J = 6.1, 11.7 Hz), 4.22 (1H, dd, J = 4.6, 11.7 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 14.1, 22.7, 24.9, 29.1, 29.2, 29.3, 29.4, 29.6 (3), 29.7 (7), 31.9, 34.1, 63.3,

65.2, 70.3, 174.4.

IR (KBr): 3350, 2910, 2850, 1730, 1460, 1390, 1190, 1180, 1100, 1050 cm⁻¹.

EI-MS: m/z = 386 (M⁺).

元素分析 (C₂₃H₄₆O₄): 計算値; C 71.45, H 11.99 : 実測値; C 71.34, H 11.82.

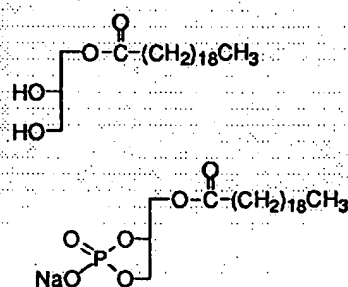
[α]_D²⁰ +2.40 (c 0.83, CHCl₃/MeOH=1/1).

m.p. 80-81.5°C.

【0082】製造例18

【0083】

【化20】



6

【0084】製造例3と同様な方法でテトラヒドロフラン (2 mL) 中、トリアゾール (73.4 mg, 1.06 mmol)、オキシ塩化リン (33.0 μL, 0.35 mmol)、トリエチルアミン (0.23 mL, 1.65 mmol) からホスホリトリストリアゾリドを調製した。このようにして調製したホスホリトリストリアゾリドと製造例17で製造した1-O-エイコサノイル-sn-グリセロール (114 mg, 0.295 mmol) を製造例3と同様な方法で反応させ1-O-エイコサノイル-sn-グリセロール2,3-ホスフェートのナトリウム塩 (6, 105 mg, 0.223 mmol, 収率75%) を白色粉末として得た。

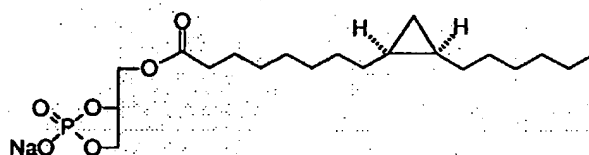
【0085】¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 0.90 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.27-1.33 (32H, m), 1.56-1.66 (2H, m), 2.36 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.94 (1H, dt, J = 7.1, 9.1 Hz), 4.16-4.29 (3H, m), 4.52-4.61 (1H, m).

IR (KBr): 2910, 2850, 1730, 1470, 1240, 1170, 1140, 1100, 800 cm⁻¹.

【0086】製造例19

【0087】

【化21】



PHYLPA

【0088】PHYLPAは文献記載の方法 (S. Kobayashi et al., Tetrahedron Letters, 34,4047 (1993).) に従

(11)

特開平9-25235

って合成した。

【0089】試験例1

【0090】文献記載の方法(H. Akedo et al., Cancer Res., 46, 2416 (1986)及びM. Mukai et al., ibid., 47, 2167 (1987.))に準じて、正常ラットの腸間膜を0.25%トリブシンで処理し、遊離する単細胞(腹膜中皮細胞)を35mmの培養シャーレに移し、イーグルMEM(2xアミノ酸類、2xビタミン類)培地(MEM)に10%牛胎児血清を添加した培養液存在下で培養してモノレイヤーを形成させた。培養液を除去し、牛胎児血清を含まないMEM 2 mLにラット腹水肝がん細胞(MM1)(2×10^6 個)を浮遊せしめ、5 mM 1-0-オレオイルリゾホスファチジン酸(LPA) 5 μ L(終濃度: 12.5 μ M)を添加して中皮細胞層上に重層した。20時間後、上清(未浸潤のがん細胞を含む)を除き、残ったモノレイヤーを10%ホルマリンで固定して中皮細胞層下に侵入したがん細胞数を顕微鏡下でカウントし、1cm²当たりの細胞数に換算して浸潤能とした。一方、各1-0-アシルグリセロール2,3-ホスフェート誘導体を1% (w/v)ウシ血清アルブミン-リン酸緩衝液-生理食塩水(PBS)に溶かし被検体化合物溶液(5 mM)を調製した。被検体化合物溶液5 mM、5 μ L(終濃度: 12.5 μ M)又は、10 μ L(終濃度: 25 μ M)を5 mM LPA 5 μ L(終濃度: 12.5 μ M)と共にMEMに浮遊させたMM1に添加し、腹膜中皮細胞層上に重層し、20時間後の侵入がん細胞数を測定した。表1に製造例3、6、9、12、15、18で製造した7例(それぞれ、1、2、3、4、5、6、PHYLPA)の被検体化合物について被検体化合物を添加しなかった時の侵入がん細胞数に対する各化合物添加

時の侵入細胞数を阻害率として示した。

【0091】

【数1】阻害率=100-(添加時の侵入がん細胞数/無添加時の侵入がん細胞数)×100

【0092】

【表1】

表1. LPAによって誘導される浸潤に対する阻害効果

	阻害率(%)	
	12.5 μ M	25 μ M
無添加	0	0
被検化合物1	23	
被検化合物2	45	
被検化合物3	57	
被検化合物4	45	89
被検化合物5	81	>99
被検化合物6	47	59
被検化合物PHYLPA	96	

【0093】

【発明の効果】本発明の1-0-アシルグリセロール2,3-ホスフェートを有効成分とするがん転移抑制剤は優れたがん細胞の浸潤抑制活性を有しており、制がん剤としての有用性が期待される。

フロントページの続き

(72)発明者 向井 陸子

兵庫県神戸市灘区楠丘町4-2-8

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.